

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



### Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on:  
facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



# Infections Virales du SNC

Dr. M. Seghier

# Entrée

Respiratoire, digestive, cutanée, muqueuse, muscle



## Réplication primaire

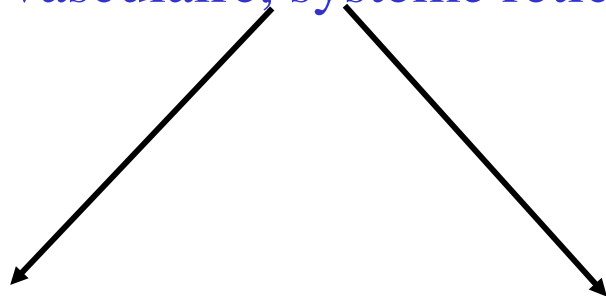
Locale, ganglionnaire



Virémie I

## Réplication secondaire

Endothélium vasculaire, système réticulo-endothélial



Virémie II

Passage au LCR  
Plexus choroïdes

Passage au parenchyme  
Endothélium vasculaire

# Entités pathologiques infectieuses virales du SNC

- **Les méningites**
  - la majorité des méningites à liquide clair
  - souvent bénigne
- **Les encéphalites**
  - relative rareté
  - sévérité majeure
  - grand nombre de virus en cause
  - souvent une atteinte méningée associée (méningo-encéphalite)
  - parfois une atteinte médullaire associée(encéphalomyélite)
  - subaiguës, chroniques, chez les immunodéprimés
- **Les Myélites**
  - la poliomyélite (programme mondial d'éradication)
- **Polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré)**
  - atteinte inflammatoire des racines nerveuses (processus immunologique)
  - étiologie virale ? (Herpès virus, Entérovirus...)

# Méningites virales

# Méningites virales

❑ Inflammation strictement limitée aux méninges, bénigne, pas d'atteinte du parenchyme cérébral ni de moëlle épinière

## ❑ LCR

- réaction cellulaire
  - $> 10-1000$  éléments/mm<sup>3</sup>
  - Lymphocytes ou PN non altérés
- Protéinorachie modérément élevée  $< 1$ g/l
- Glycorachie normale (1/2 glycémie)

# Signes cliniques de méningite

## ❑ Signes fonctionnels

### - Céphalées

Constantes, précoces, intenses, diffuses (prédominance frontale), violentes, exagérées par le bruit (phonophobie), la lumière (photophobie), les mouvements, non calmées par les antalgiques habituels,

### - Vomissements

Inconstants mais précoces, en jets, provoqués par les changements de position

### - Constipation

Inconstante (diarrhée chez l'enfant)

## ❑ Signes physiques

- **Raideur méningée** (Signe de Kernig, signe de la nuque de Brudzinski)

## ❑ Syndrome infectieux associé

- **Fièvre** à 39°C - 40°C avec frissons, sueurs et myalgies

# Signes biologiques de méningite lymphocytaire

## ❑ Examen clé : **Ponction lombaire**

- Elle permet de confirmer le diagnostic de méningite
- Elle doit être précédée d'un scanner cérébral en cas de signes de focalisation ou d'HTIC, de troubles de la conscience, de convulsions. Risque= engagement



**Entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire.**

**LCR clair**

**Pléiocytose majoritairement lymphocytaire (10-500/mm<sup>3</sup>)**

**Hyperprotéinorachie inconstante ou modérée**



# Étiologies Virales

## ❑ Entérovirus

- virus coxsackie A et B
- virus ECHO
- poliovirus

## ❑ Virus ourlien (oreillons)

## ❑ Herpes virus

- HSV 1, HSV 2, HSV 6
- virus varicelle-zona
- CMV, EBV (Epstein-Barr)

## ❑ HIV

## ❑ Arbovirus

# Méningites à Entérovirus

## □ Entérovirus : 80-95% des cas

- **Picornaviridae**: petits virus à ARN nus (>66 sérotypes)
- **Epidémies** printemps été sur un fond endémique
- **Physiopathologie**
  - porte d'entrée digestive (contamination fécale-orale)
  - incubation brève
  - multiplication ggs lymphoïdes du pharynx et intestin
  - Virémie
- **Signes associés**
  - Fièvre, exanthème (CoxA), syndrome main-pied-bouche (EV71, CoxA10 et 16)
  - Myalgie, syndrome respiratoire (ECV)
  - Myocardite (CoxB)

# Méningites à Entérovirus

## ❑ Formes cliniques particulières

- méningites chroniques
- encéphalites des sujets présentant un déficit immunitaire humoral (agammaglobulinémiques)

## ❑ Diagnostic

- contexte : (saison, interrogatoire)
- examen clinique : signes associés
- LCR
  - Formule cellulaire : lymphocytes PN non altérés (au début)
  - Interféron alpha élevé
  - Isolement du virus en culture cellulaire
  - Biologie moléculaire RT-PCR région conservée du génome
- autres prélèvements
  - Gorge, selles (épidémie) : isolement en culture cellulaire
  - Sérum : recherche d'anticorps selon orientation étiologique

# Méningites Herpétiques

❑ **Rares** : (< 5%)

❑ **HSV2 +++**

- Primoinfection génitale HSV2
- Récurrences
- Isolées sans atteinte génitale décelable
- Méningites récidivantes

❑ **Physiopathologie**

- Extension locorégionale à partir de ggs sacrés (réplication)

❑ **Diagnostic**

- y penser : rechercher infection génitale
- LCR : formule lymphocytaire pure
- PCR : ADN HSV2

❑ **Traitement** :

- non nécessaire/aciclovir

# Méningites ourliennes

## ❑ Virus des Oreillons

- **Paramyxoviridae**, genre des Rubulavirus: **virus à ARN** sb, polarité négative, enveloppés
- avant vaccination : cause majeure des méningites virales
- méningite
  - Biologique : 50% des cas des oreillons
  - Clinique : 30%
- **Diagnostic**
  - Interrogatoire : vaccination
  - Contexte clinique : parotidite
  - Sérologie : IgM spécifiques
  - LCR : isolement viral / RT-PCR

# Autres virus dans les méningites

Penser à une méningite à liquide clair ou aseptique d'étiologie virale si réaction cellulaire du LCR associée à un tableau clinique évocateur

- VZV : au cours du zona
- EBV : Mononucléose infectieuse
- HIV : Primo-infection

# Chorio-méningite lymphocytaire

## ❑ **Arenaviridae**

- Virus enveloppés à ARN (ambisens)

## • **Epidémiologie**

- Hôte naturel : Rongeur = réservoir
- contamination humaine : aérosols, sang d'animaux infectés
- infection chronique persistante

## • **Clinique**

- syndrome grippal
- 10% des cas méningite à J10
- rarement : encéphalite, guérison sans séquelles

## • **Diagnostic**

- LCR : hypoglycorachie fréquente
- Sérologie
- Biologie moléculaire : RT-PCR

# Encéphalites virales



# Physiopathologie

- **Inflammation de l'encéphale**
  - origine infectieuse
  - post-infectieuse
- **Dysfonctionnement du SNC**
  - Fièvre
  - troubles de la conscience : troubles de la conscience au coma
  - crises convulsives focalisées ou généralisées
  - déficits neurologiques
  - troubles neuro-végétatifs
- **Association fréquente à une méningite lymphocytaire**
- **Mécanisme**
  - le plus souvent mal compris
- **Diagnostic étiologique**
  - le plus souvent non fait
- **Traitement**
  - rarement spécifique

# Mécanismes des encéphalites virales

## • Primitives

- atteinte virale directe :  
destruction des neurones,  
cellules gliales

+ réaction inflammatoire de  
l'hôte

Contribue aux lésions SNC

Substance grise

## • Post-infectieuses

- réaction immune contre le  
SNC au décours de  
l'infection virale
- Infiltrats lympho-  
plasmocytaires péri-veineux  
ischémie, nécrose  
microgliose, démyélinisation

Substance blanche

# Etiologies des encéphalites virales

- Primitives

- HSV1 +++
- Rage
- Arbovirus

Immunodéprimés

VZV

EBV

HHV6

HIV

- Post-infectieuses

- Rougeole (E. Morb. A.)
- Post-vaccinale

rubéole

oreillons

grippe

VZV

# Diagnostic

- Clinique

- peu spécifique

- Biologie du LCR

- Réaction cellulaire : majorité lymphocytes

- Protéïnorachie modérée

- Glycorachie normale

- Virologie

- sérum

séroconversion

élévation significative des anticorps (SP et ST)

- LCR

PCR détection du génome au stade précoce

dosage d'anticorps : synthèse intra-thécale tardive

interféron alpha : témoin de réplication virale

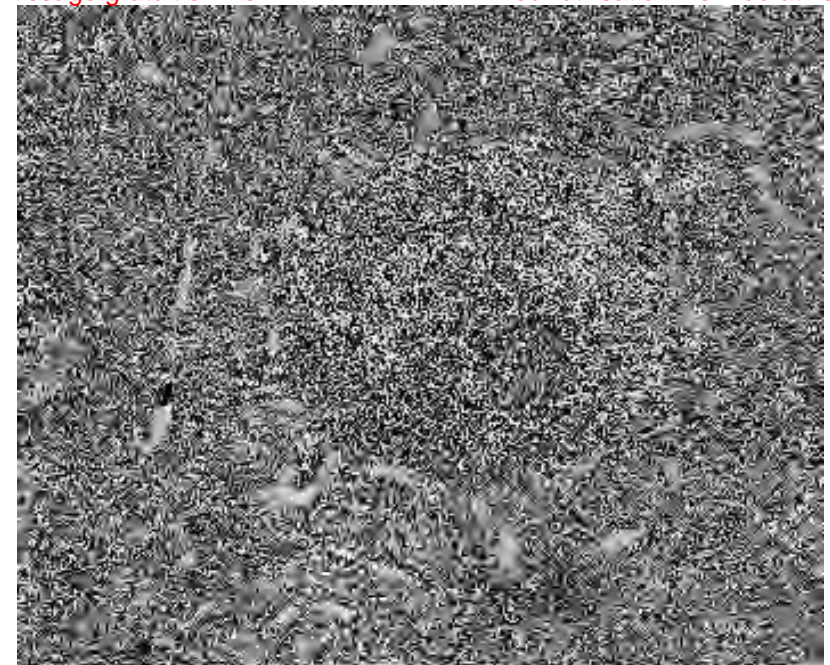
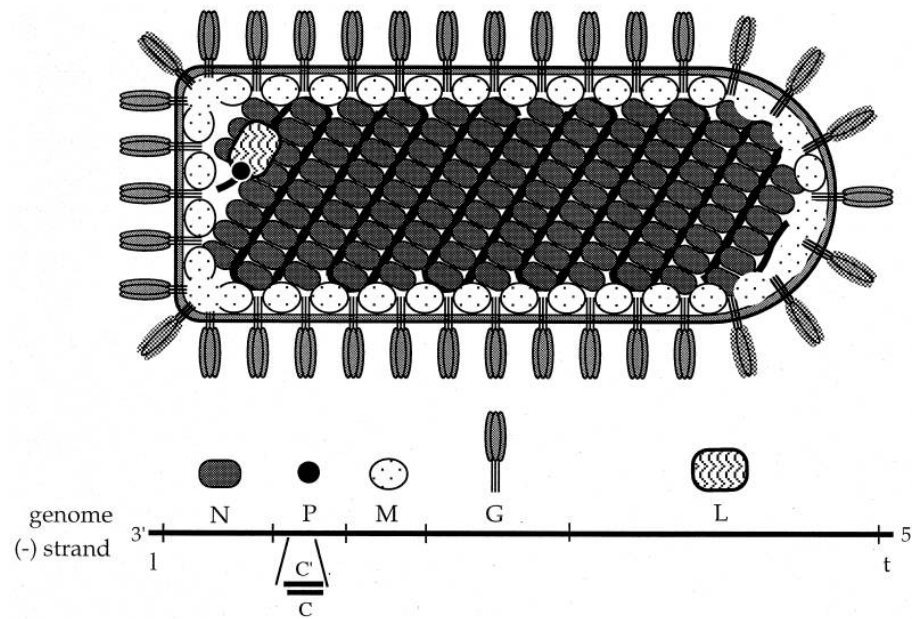
# Encéphalite Herpétique

- 1ère cause d'encéphalite (France)
- Y penser devant toute suspicion d'encéphalite
- Clinique
  - tout age
  - primo-infection (1/3) réinfection-réactivation (2/3)
  - début progressif
  - atteinte temporale (clinique, EEG, radiologie)
- Diagnostic
  - PCR sur LCR avant traitement (surtout J0 à J7)
  - sérologie : sérum/LCR synthèse intrathécale d'anticorps
- Traitement
  - Acyclovir IV (10 à 20mg/kg/j 15 à 20 jours)

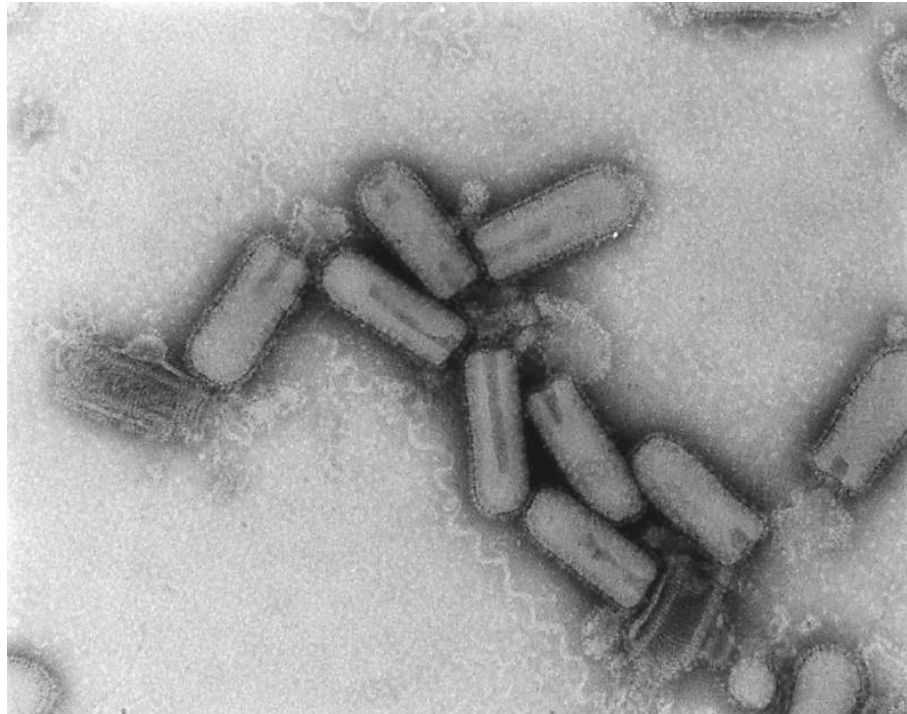
# Encéphalite Rabique: Le virus

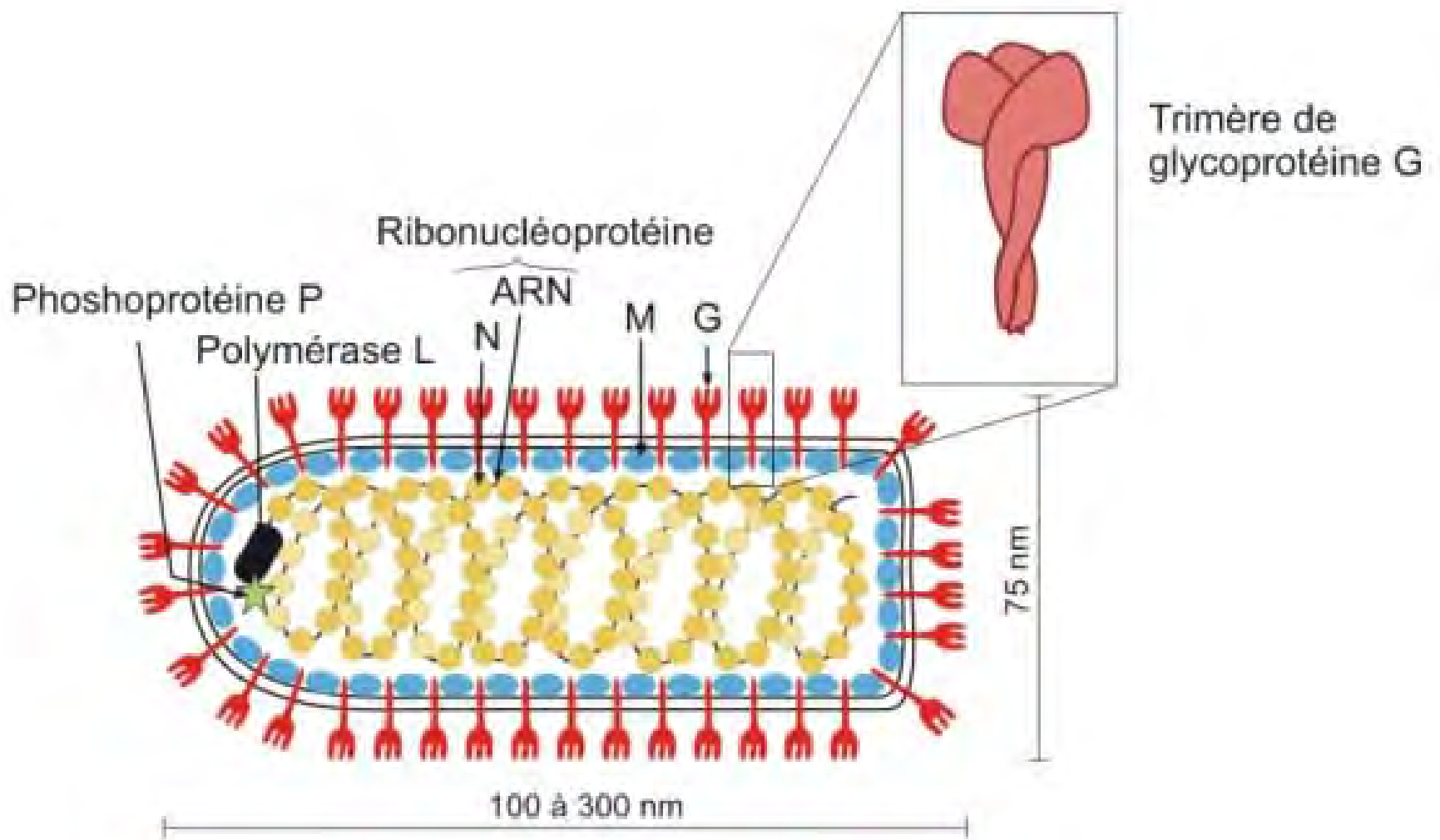
La famille des *Rhabdiviridae* : ordre des Mononégavirales

- Le génome est un ARN négatif non segmenté
- Virus enveloppé (Glycoprotéine G de surface immunogène)
- Des critères taxonomiques simples tel que le spectre d'hôte a permis de distinguer
  - les rhabdovirus des plantes séparés en 2 sous-groupes A et B.
  - les rhabdovirus de poissons
  - les rhabdovirus mammifères
  - deux genres sur la base de différences antigéniques et biochimiques. Genre *Vésiculovirus* et le genre *lyssavirus*.



Electron micrograph of rabies virus in brain cells at 64,000X magnification. The bullet-shaped particles surrounding the smooth gray circle are rabies. The circle itself is the Negri body, which can be seen with a light microscope. Courtesy of Dr. F.A. Murphy, UC Davis.







## Genre *Lyssavirus*

### Virus de la rage et virus apparentés

Génotype	Virus	Géographie	Vecteurs
Génotype 1	Virus de la rage	Monde	Carnivores (Monde)
Génotype 2	Virus Lagos Bat	Afrique subsaharienne	Chauves-souris hémato-phages et insectivores (Amérique)
Génotype 3	Virus Mokola	Afrique subsaharienne	Chauves-souris frugivores
Génotype 4	Virus Duvenhage	Afrique subsaharienne	Mammifères
Génotype 5	<i>European Bat Lyssavirus</i> EBL 1	Europe	Chauves-souris insectivores
Génotype 6	<i>European Bat Lyssavirus</i> EBL 2	Europe	Chauves souris insectivores
Génotype 7	<i>Australian Bat Lyssavirus</i> ABL	Australie	Chauves souris insectivores

# Encéphalite Rabique: épidémiologie

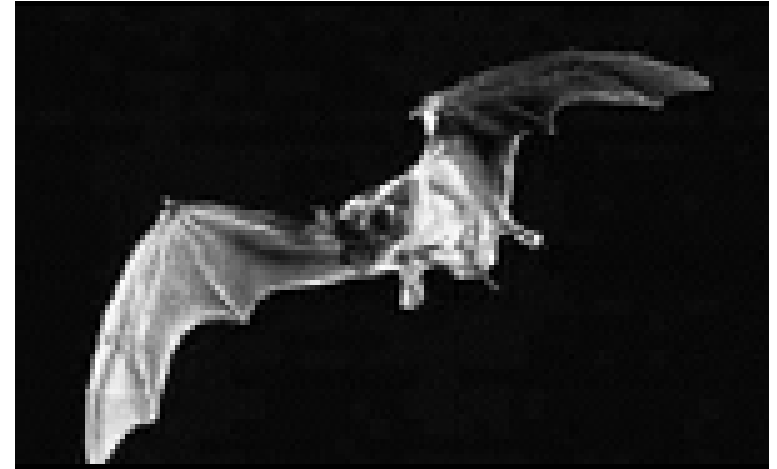
- **Antropozoonose**
  - hôtes : mammifères à sang chaud  
chauve-souris
  - cycle : animal sauvage-animal domestique-homme
  - contamination : salive morsure  
griffure  
inoculation aux muqueuses (œil, bouche)  
inhalation par aérosols (chauve-souris)
- La pérennité de la rage est assurée par quelques espèces de mammifères qui servent à la fois de **réservoir** et de **vecteur** (le chien).



## Les réservoirs-distributeurs de la rage dans le monde



**Renard**



**Chauve-souris**



**Chacal**



**Loup**



**Mangouste**



**Moufette**



**Raton Laveur**

# Encéphalite Rabique: épidémiologie

## ❑ La rage animale dans le monde

- La rage canine est toujours prédominante dans 93% des pays d'Afrique, 73% des pays d'Amérique, 72 % des pays d'Asie. En Europe la rage canine sévit encore en Géorgie, Lituanie, Turquie, Pologne et Roumanie.
- La rage des chauves-souris est le seul type signalé aux Pays bas, elle est présente en Europe et occupe la deuxième place aux USA.
- La rage existe sur tous les continents, à l'exception de l'Australie, de l'Antarctique et certaines grandes îles comme : l'Angleterre, Chypre, la Nouvelle Zélande et le Japon grâce à une mise en quarantaine draconienne imposée à l'importation de chiens et de chats.

## ❑ *En Algérie* : le *chien* reste le principal animal mordeur

# Encéphalite Rabique: épidémiologie

## ❑ La rage humaine dans le monde

- La rage humaine : au moins 50.000 décès /an selon l'OMS.
- La rage des rues : > de 99 % des cas de rage humaine et affecte les pays où la rage canine est enzootique.
- Dans les pays où la rage canine est maîtrisée l'incidence de la rage humaine est très faible. Les sources de contamination sont :
  - la faune sauvage et les animaux domestiques
  - les chauves-souris
- En Europe cette dernière source mode de contamination est exceptionnelle puisqu'à ce jour trois cas de rage humaine ont été rapportés.
- Aux USA, par contre, c'est la principale source de contamination puisqu'elle est responsable de 13 des 16 derniers cas de rage humaine recensés dans ce pays.
- En Amérique du Sud, les vampires peuvent être responsables d'épidémies de rage humaine.



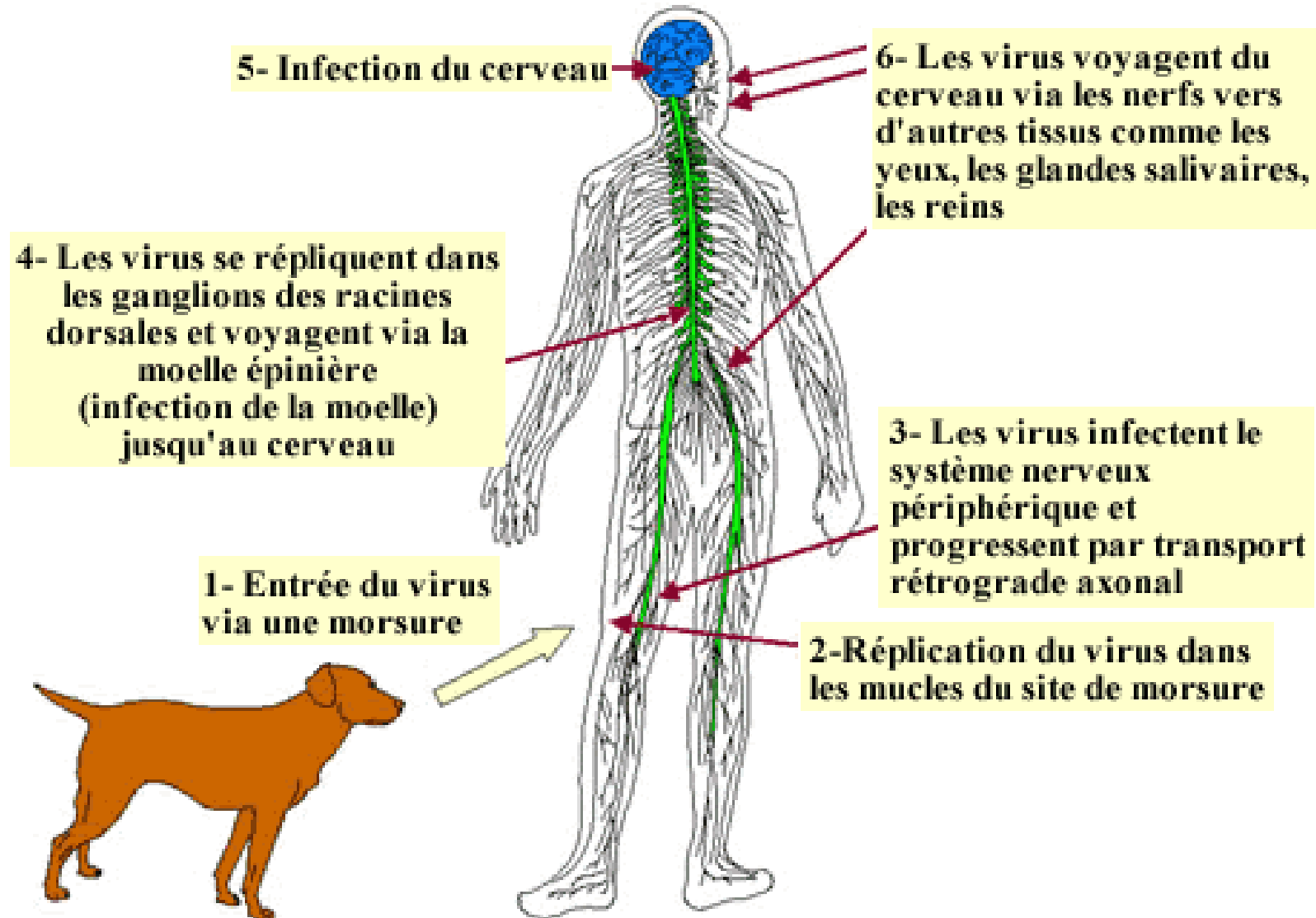
# Encéphalite Rabique: Pathogénie

## D'abord une multiplication locale:

- Le virus pénètre dans l'organisme
  - le plus souvent après effraction de la barrière cutanée (morsure)
  - par les muqueuses (léchage, aérosols).
- Le virus présent dans la salive est inoculé dans le tissu musculaire sous-jacent où il se multiplie pour créer *une dose infectieuse*.
  - C'est la phase d'éclipse, durant laquelle on ne détecte pas le virus.
  - La multiplication virale ne produit pas d'effet cytopathogène susceptible de présenter les antigènes viraux au système immunitaire.

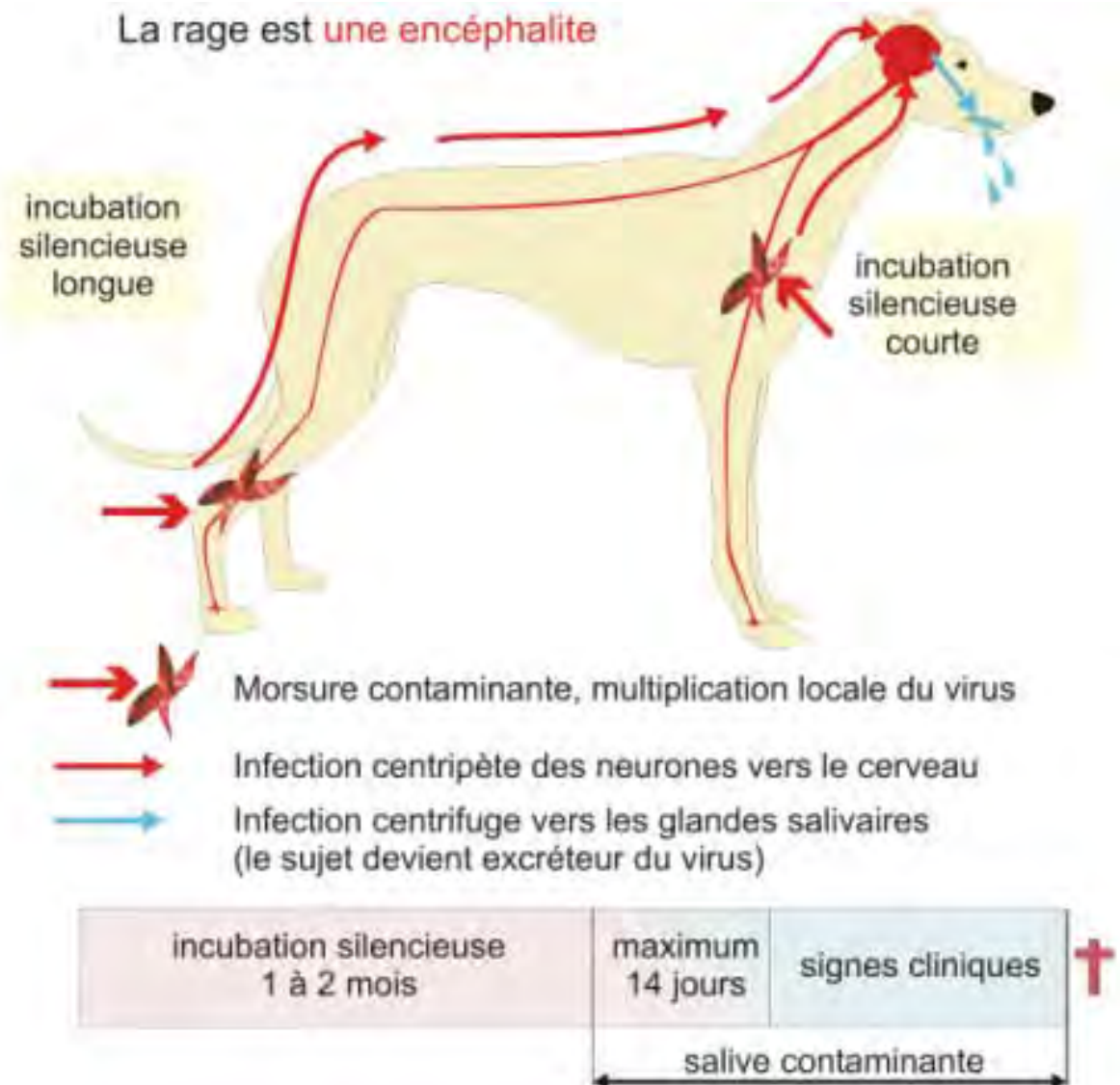


# Encéphalite Rabique: Pathogénie



# Encéphalite Rabique: Pathogénie

**Physiopathologie de la rage montrant le cheminement centripète plus ou moins long de l'infection vers le cerveau, puis le cheminement centrifuge vers les glandes salivaires aboutissant à la sécrétion du virus dans la salive.**



# Encéphalite Rabique: Pathogénie

## L'invasion *centripète* du système nerveux

- Le virus pénètre par endocytose au niveau des terminaisons nerveuses dans les neurones périphériques.
  - La vésicule est transportée par le flux rétrograde vers le corps cellulaire où le virus se multiplie.
  - Les virions néo-formés sont transportés aux synapses et infectent les neurones connectés avec les premiers neurones infectés.
- Après s'être introduit dans le système nerveux le virus échappe à la surveillance immunitaire de l'hôte.
- Une corrélation existe entre le lieu d'inoculation et la région primairement infectée du SNC, faisant du virus un marqueur possible des voies nerveuses.

# Encéphalite Rabique: Pathogénie

## L'invasion *centripète* du système nerveux

- Il parvient au cerveau où il se réplique activement dans les cellules sans créer de lésions évidentes, il en perturbe le fonctionnement de façon progressive.
- La désorganisation du système limbique est à l'origine des modifications du comportement et de l'agressivité.

## La diffusion *centrifuge* à partir du cerveau vers de nombreux organes et tissus où il va de nouveau se multiplier.

- Les glandes salivaires
- L'œil
- Les follicules pileux.

# Diagnostic clinique

- ❑ Les symptômes généraux : le virus se multipliant essentiellement dans le système nerveux central, il occasionne des désordres dans le fonctionnement de ses différentes zones de contrôle.
- Les troubles psychiques : un changement de caractères ou de comportement (affection exagérée, agressivité).
- Les troubles de l'appétit avec perversion du goût, refus total de s'alimenter ou de boire : chez l'homme **l'hydrophobie** est relativement caractéristique de la rage.
- Les troubles neuromusculaires de motricité : des difficultés de déglutition entraînant une salivation permanente et exagérée jusqu'à la paralysie totale.
- Les variations de la température centrale ne sont pas significatives.

**Il est à noter que tous ces signes peuvent ne pas coexister, voire ne pas exister du tout dans certaines évolutions foudroyantes.**

# Diagnostic clinique

## ❑ La rage humaine

- Les premiers signes sont pour la plupart non spécifiques :
  - fièvre
  - frissons
  - malaise
  - fatigue
  - douleurs diffuses
  - anxiété, irritabilité, insomnie
- Certains signes sont plus caractéristiques au niveau de la morsure :
  - des dystasies
  - une gêne ou un prurit.
- Cette phase dure environ une semaine et fait place aux signes d'atteinte nerveuse sous les formes :

# Diagnostic clinique

## ❑ Forme classique

- des contractures des muscles du pharynx lors de la déglutition responsables de l'hydrophobie.
- des contractures des muscles du larynx et des muscles du diaphragme entraînent un arrêt respiratoire.
- On observe souvent des contractions spasmodiques généralisées.

Cette excitabilité se traduit également par

- une aérophobie
- des épisodes de désorientation et d'hallucinations.

Une paralysie flasque s'installe enfin, avec

- une aréflexie
- hyperthermie
- coma.

# Diagnostic clinique

## ❑ Forme paralytique

- moins fréquente, se manifeste dans un certain nombre de cas :
- par une paralysie flasque localisée qui peut s'étendre plus ou moins rapidement avec une généralisation aux muscles de la déglutition et de la respiration par atteinte bulbaire, causant la mort de l'individu.

## ❑ Forme furieuse ou démentielle

- Le tableau clinique peut être parfois confondu au départ avec une pathologie psychiatrique aiguë (delirium, accès maniaque).
- L'évolution se fait assez rapidement vers la mort,
- Parfois seul le laboratoire permet d'établir le diagnostic.

Chez l'homme, le diagnostic de rage doit être évoqué devant toute **encéphalite indéterminée**



# Diagnostic clinique

## ❑ La rage animale

Il est classique de distinguer deux formes

*Forme furieuse* : les bizarreries du comportement apparaissent

- L'animal fugue
- Il cherche à mordre tout ce qui se trouve à sa portée sur son chemin.
- Des spasmes laryngés provoquent un *écoulement permanent de bave* et une modification de la voix.
- Le chien ne présente pas d'hydrophobie et peut boire jusqu'à la fin.
- Les paralysies apparaissent, provoquant des troubles respiratoires, touchant l'oropharynx, la mâchoire inférieure et les membres postérieurs.
- L'animal extrêmement amaigri, prostré, meurt paralysé en deux à dix jours.

# Diagnostic clinique

## ❑ Forme paralytique :

- La période d'état commence par une paralysie des pattes postérieures.
- Elle gagne progressivement
  - les pattes antérieures
  - la nuque
  - la mâchoire
- La rage est dite « *mue* » ou « *muette* » lorsque la paralysie débute par les masséters
  - empêche l'animal d'aboyer
  - empêche l'animal de mordre
  - la mort survient en cinq à huit jours.

# Le diagnostic virologique

## ❑ Le diagnostic de laboratoire est indispensable pour :

- confirmer un diagnostic clinique
- appliquer les mesures sanitaires et médicales
- effectuer des études épidémiologiques.

La sensibilité du diagnostic est conditionnée par le choix des prélèvements et les techniques qui seront mises en œuvre.

### • Deux types de prélèvements :

- les prélèvements faits intra-vitam parfois effectués dans des cas de suspicion clinique de rage humaine
- les prélèvements faits post-mortem qui sont les plus fréquents et qui proviennent le plus souvent d'animaux.

# Le diagnostic virologique

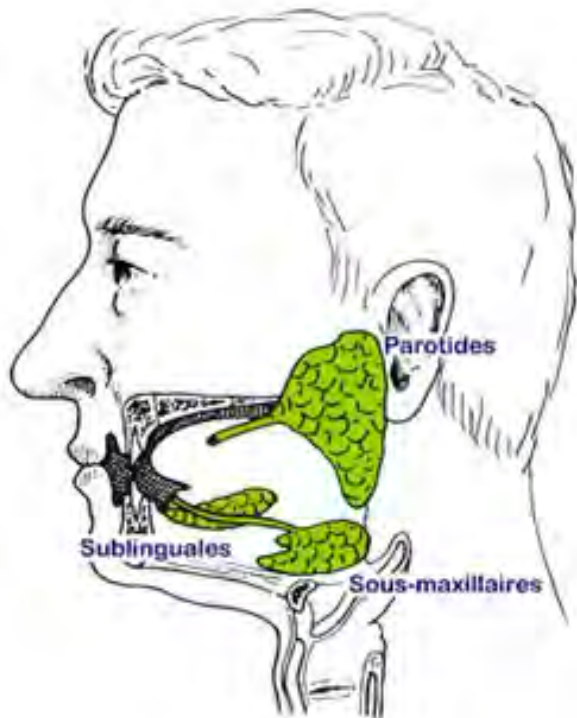
## ❑ Prélèvements faits intra-vitam

- Durant la phase ultime de la maladie, il faut rechercher :
  - la présence d'anticorps en l'absence de vaccination connue
  - la présence de virus ou d'antigènes rabiques au niveau de tissus ou de liquides biologiques facilement prélevés.
  - Les anticorps n'apparaissent pas de façon systématique et seulement en fin de maladie en cas de rage déclarée.
  - La recherche d'IgM dans le sérum ou dans le LCR paraît être la plus indiquée.
- En fin d'évolution, on peut retrouver la présence d'antigène rabique au niveau
  - de la cornée, par attouchements du globe oculaire avec une lame porte objet
  - des cellules du LCR et de la salive.
  - ce type de prélèvement est à l'origine de nombreux résultats négatifs.

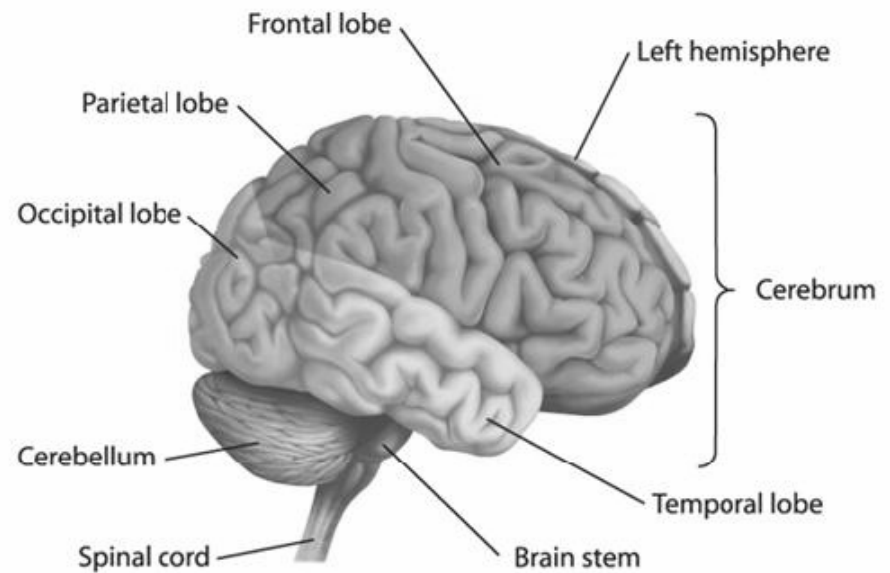
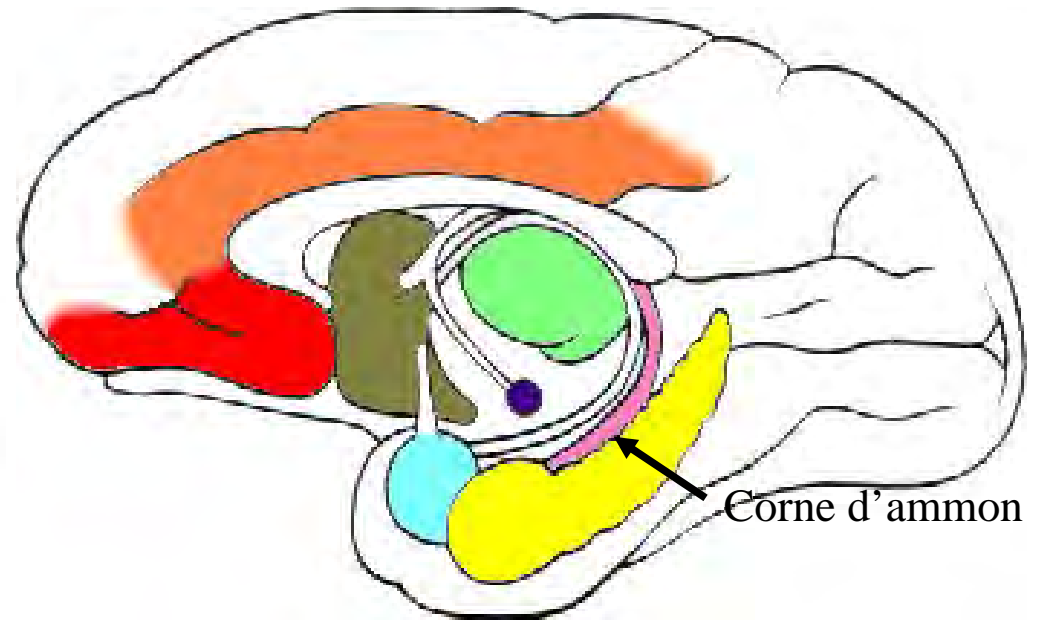
# Le diagnostic virologique

- ❑ **Prélèvements faits post-mortem** : les prélèvements envoyés au laboratoire varient selon la nature de l'animal.
- Les petits animaux sauvages :
  - l'animal entier afin de permettre une détermination précise de l'espèce.
- Les carnivores domestiques (chiens, chats) ou sauvages (renards, chacals) :
  - la tête de l'animal (cerveau)
  - les glandes salivaires.
- Pour les animaux de grande taille (herbivores domestiques ou sauvages) :
  - le cerveau après autopsie.
- Les organes les plus intéressants pour la recherche de l'antigène ou du virus :
  - la corne d'Ammon (hippocampe)
  - le bulbe
  - les glandes salivaires sous maxillaires.

## Cerveau



## Glandes salivaires



# Le diagnostic virologique

## □ Techniques de diagnostic

- **identifier les antigènes rabiques dans les cellules**
- **L'immunofluorescence directe** : mise en évidence d'antigènes rabiques.
  - Les cellules des tissus infectés (tissus nerveux, glandes salivaires...).
  - Technique de choix (référence)
  - Rapide
  - Spécifique.

On utilise des anticorps anti-nucléocapsides conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine.

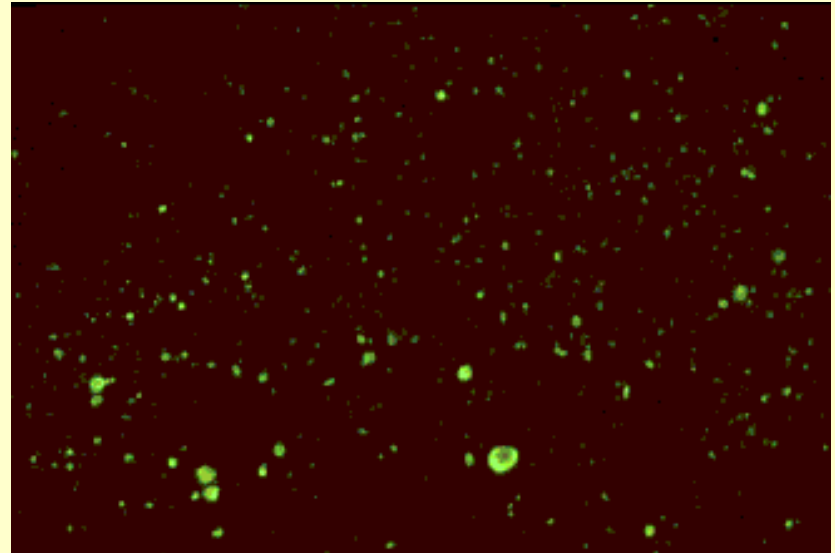
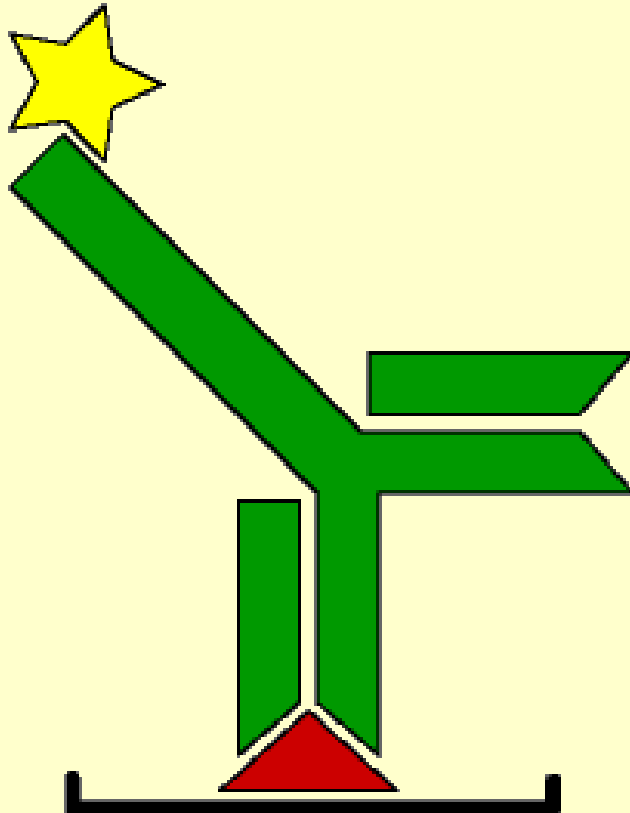
# Le diagnostic virologique

## ❑ Techniques de diagnostic

- identifier les antigènes rabiques dans les cellules
- *La détection enzymatique* : Technique **ELISA** appelée **RREID** (Rapid Rabies Enzyme Immuno Diagnosis).
  - Détection des nucléocapsides rabiques dans les prélèvements de corne d'Ammon, de bulbe, de salive et de LCR humains et animaux.
  - Méthode par **immunocapture** :
    - Les surnageants de broyats de tissu sont déposés dans les cupules de microplaques sensibilisées avec des anticorps de lapin anti-nucléocapside rabique du virus de sérotype 1.
    - La présence de nucléocapsides rabiques est ensuite révélée par les mêmes anticorps antinucléocapside couplés à la peroxydase.



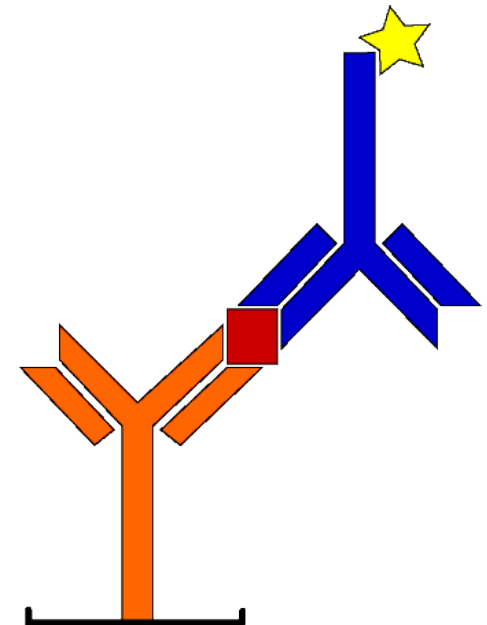
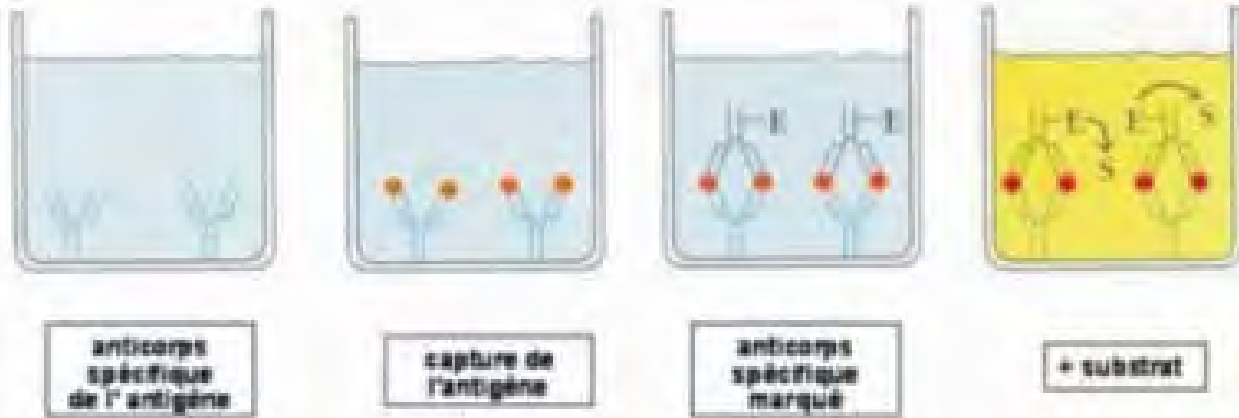
# Détection directe d'un antigène (IF)



# Détection d'un antigène par immunocapture (ELISA)

recherche d'un antigène

= la glycoprotéine rabique G



# Le diagnostic biologique

## ❑ Techniques de diagnostic

- isoler le virus sur culture cellulaire

- Le virus encore infectieux dans le prélèvement se multiplie dans les cellules nerveuses de lignée continue, les neuroblastomes de souris (Na2)
- Le virus entraîne la formation d'inclusions virales
- Les cellules sont fixées après 18 heures d'incubation
- Les inclusions sont détectées dans les cellules à l'aide d'un conjugué antinucléocapside rabique en fluorescence.

# Le diagnostic biologique

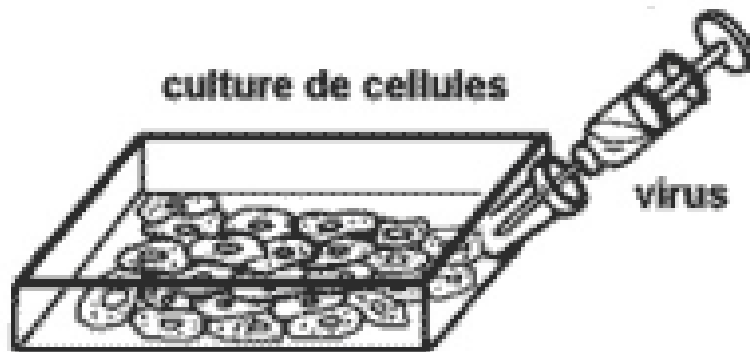
## □ Techniques de diagnostic

- isoler le virus sur souris/souriceaux

- Très sensibles à tous les Lyssavirus quel que soit leur sérotype
- Les souriceaux nouveau-nés, inoculés par voie intra-cérébrale, sont plus sensibles que les souris adultes (12g et 14g) et constituent l'animal de choix
- L'infection du souriceau entraîne peu de symptômes mais une mortalité pouvant s'étaler, selon les souches, du 3<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour après inoculation
- Des souriceaux sont sacrifiés aux 7<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> jours et leur matière cérébrale aspirée, elle sera étalée sur lame
- Les antigènes sont détectés par immunofluorescence.

## Isolement du virus

sur culture cellulaire



par inoculation intracérébrale  
au souriceau nouveau-né



# Le diagnostic biologique

- Recherche des anticorps

- La sérologie : La méthode utilisée est la **RFFIT (Rapid Fluorescent Focus inhibition Test)** (la Technique de Réduction des Foyers Fluorescents).
  - Le virus est mis en présence des dilutions du sérum à tester puis inoculé à des cellules.
  - Des anticorps antinucléocapsides marqués à la fluorescéine sont utilisés pour révéler la présence du virus.
  - L'extinction des foyers fluorescents est estimée en relation avec les dilutions du sérum et un titre de 0,5 UI est protecteur, comparé à un sérum de référence.
  - La détection des anticorps antirabiques dans le sang n'a qu'un intérêt très limité dans le diagnostic de la rage, l'interprétation du taux des anticorps étant impossible après injection de vaccin ou d'immunoglobulines antirabiques.
- La recherche d'anticorps dans le LCR : l'augmentation très importante du titre indique une maladie active, même si le patient a reçu du vaccin.

# Lab-Tek



# Le diagnostic biologique

## □ Isoler l'ARN viral

- Des techniques d'amplification par **PCR** (Polymerase chain reaction) sont utilisables pour rechercher l'ARN viral :
  - le gène codant la nucléoprotéine (le plus conservé) est utilisé.
- Le diagnostic de rage **du vivant d'un malade est difficile** :
  - les divers tests ne sont pas toujours positifs
  - le diagnostic de certitude ne peut reposer que sur un faisceau de preuves
- Le diagnostic est important :
  - la mise en œuvre des mesures de protection du personnel soignant.
- **Le diagnostic de rage post-mortem** permet :
  - un diagnostic définitif par l'examen du système nerveux central.



# Prophylaxie

## ❑ Mesures de prophylaxie sanitaire

- *Elimination des animaux errants* : (fourrière canine, tir au fusil).
- *Prophylaxie médicale* :
  - Vaccination des chiens et chats par leurs propriétaires.
  - Campagnes de vaccination de masse par les autorités des animaux domestiques en milieu rural.
  - Le vaccin utilisé en Algérie est un vaccin vivant atténué (souche fixe), produit par l'Institut Pasteur d'Algérie, commercialisé sous forme lyophilisée et administrer une fois par an avec rappel tous les ans.
- *Education sanitaire* : ramassage des ordures à des heures fixes.
- *Services de diagnostic* : laboratoires de diagnostic régionaux.
- *Structures de prévention* : au niveau des administrations locales.

# Prophylaxie

## Chez l'homme Que faire devant une morsure...

### ❑ Les soins locaux sont essentiels

- Le traitement après exposition au risque rabique doit être entrepris **sans délais**.
  - désinfecter les plaies **en urgence** car l'élimination mécanique et chimique du virus est évidemment la protection la plus efficace
  - laver à grande eau la région mordue avec du **savon ou un détergent** quelconque puis on rince abondamment.
  - appliquer ensuite de *l'alcool à 70 °* , de la *Bétadine ®* ou de *l'eau de Javel diluée* (éviter l'eau oxygénée et le mercurochrome).
  - ne pas suturer la plaie mais on pense à **la prévention du tétanos**
- **Une antibiothérapie** est prescrite pour éviter l'infection de la blessure par d'autres agents pathogènes pouvant être transmis par l'animal.

La personne exposée est ensuite adressée à un **centre antirabique** qui seul peut apprécier le risque de contamination et décidera la mise en œuvre de la vaccination post-exposition.

# Prophylaxie

## Chez l'homme Que faire devant une morsure...

### ❑ Les soins locaux sont essentiels

- Le traitement après exposition au risque rabique doit être entrepris **sans délais**. Désinfecter les plaies **en urgence** par l'élimination mécanique et chimique du virus est évidemment la protection la plus efficace
  - laver à grande eau la région mordue avec du **savon ou un détergent** quelconque puis on rince abondamment.
  - appliquer ensuite de *l'alcool à 70 °* , de la *Bétadine ®* ou de *l'eau de Javel diluée* (éviter l'eau oxygénée et le mercurochrome).
  - ne pas suturer la plaie mais on pense à **la prévention du tétanos**
- **Une antibiothérapie** est prescrite pour éviter l'infection de la blessure par d'autres agents pathogènes pouvant être transmis par l'animal.

La personne exposée est ensuite adressée à un **centre antirabique** qui seul peut apprécier le risque de contamination et décidera la mise en œuvre de la vaccination post-exposition.

# Prophylaxie

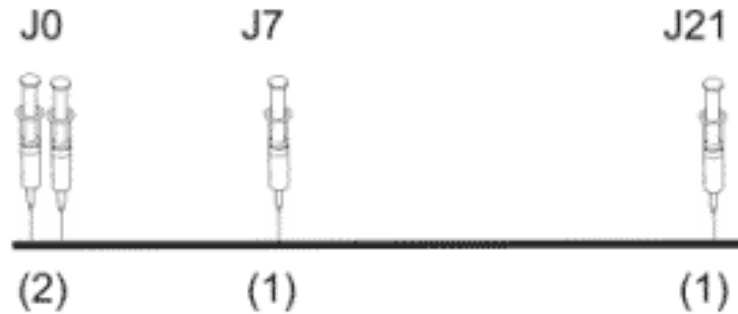
## ❑ La vaccination

**2 types de vaccins sont commercialisés en Algérie.**

1. **Vaccin produit, localement par l'IPA**, sur cerveaux de souriceaux nouveau-nés (1% de matière cérébrale). Il est présenté sous forme lyophilisée, il est reconstitué avec 2 ml de solvant, de titre au moins **1,3 UI/dose**.
  - Schéma vaccinal :
    - injections en SC de J1 à J7 dans la région péri-ombilicale à raison de 2 ml chez l'adulte et 1ml chez l'enfant de moins de 5 ans.
    - Rappels à J11 et à J15 en ID à raison de 0,25 ml chez l'adulte et 0,10ml chez l'enfant
    - Rappel à J30 et à J90 en ID ou à J25, à J35 et à J90 si sérothérapie associée.
2. **Vaccin produit sur culture cellulaire** titrant au moins **2,5 UI/dose**
  - Schéma OMS : injections à J0, J3, J7 et J28 en IM dans le deltoïde.
  - Schéma simplifié (France) : J0 (2X), J7 et J21 en IM dans le deltoïde.
  - Le schéma vaccinal est le même avec ou sans sérothérapie.

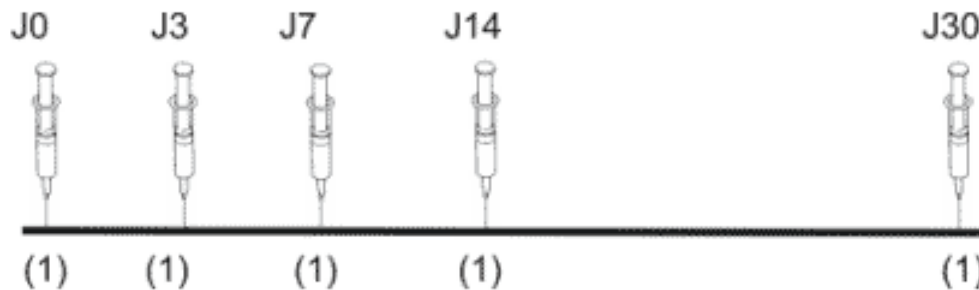
## Protocole réduit de l'Institut Pasteur (dit "2-1-1")

4 injections IM (dans le deltoïde) - le premier jour, on injecte 2 doses en 2 points différents :



## Protocole classique de l'OMS

5 injections IM (dans le deltoïde) d'une dose de vaccin :



# Prophylaxie

## ❑ La sérothérapie :

- Recommandée pour le traitement des contaminations dites de 3<sup>ème</sup> catégorie :
  - des morsures, griffures ou léchages sur peau excoriée ou sur muqueuse
  - des morsures graves délabrantes et /ou au niveau des régions richement innervées.
- Des immunoglobulines (sérum) humaines **20 UI/kg en IM**
- Des immunoglobulines hétérologues (équidés) **40UI/kg en IM**.
  - Rechercher une éventuelle sensibilité (0,1 ml en ID),
  - Si allergie utiliser la méthode de **Besredka** (0,1 ml en SC, attendre 15 mn, injecter 0,25 ml en SC attendre 15 mn et si aucune réaction injecter la totalité de la dose).
- Le sérum peut être utilisé par infiltration locale si la plaie est profonde (ne pas dépasser la moitié de la dose prescrite par voie générale).

# Prophylaxie

## ❑ *Pré-exposition*

Le vaccin préparé sur culture cellulaire est conseillé en prévention (OMS, CDC).

- 3 injections à J0, J7 et J21 ou J28 en IM dans le deltoïde ou 0,1ml en ID
- Rappel 12 mois après et tous les 3 ans.
- Les sujets cibles sont le personnel exposé
  - personnel de laboratoire
  - Les profession exposées (vétérinaires, animaliers etc...)

# ATTITUDE PRATIQUE QUAND UNE RAGE EST SUSPECTÉE

	ÉTAT DE L'ANIMAL		
<b>NATURE DU CONTACT ANIMAL – HOMME</b>	<b>AU MOMENT DE L'ACCIDENT</b>	<b>EN COURS D'OBSERVATION</b>	<b>TRAITEMENT</b>
<b>Aucune lésion, contact indirect</b>	enragé ou non	enragé ou non	aucun
<b>Léchage d'une peau intacte</b>	enragé ou non	enragé ou non	aucun
	sain	sain	aucun
<b>Léchage des muqueuses</b>	sain	enragé	vaccination dès les premiers signes de rage chez l'animal
<b>Léchage d'une peau abrasée</b>	rage suspectée	sain	vaccination immédiate à cesser si l'animal est normal 15 jours après le contact
	<i>enragé, échappé ou inconnu</i>		<i>vaccination immédiate</i>
<b>Morsures légères</b>	sain	sain	aucun
	sain	enragé	vaccination dès les premiers signes de rage chez l'animal
	rage suspectée	sain	vaccination immédiate à cesser si l'animal est normal 15 jours après le contact



## ATTITUDE PRATIQUE QUAND UNE RAGE EST SUSPECTÉE

	ÉTAT DE L'ANIMAL		
NATURE DU CONTACT ANIMAL – HOMME	AU MOMENT DE L'ACCIDENT	EN COURS D'OBSERVATION	TRAITEMENT
Morsures légères	<i>enragé, échappé inconnu</i>		<i>vaccination complète</i>
Morsures graves, multiples ou touchant la face	<i>ou animal sauvage</i>	sain	sérum hyperimmun immédiat
	sain	enragé	sérum hyperimmun immédiat + vaccin dès les premiers signes de rage chez l'animal
	sain	sain	sérum hyperimmun + vaccin immédiat à cesser si l'animal est normal 5 jours après le contact
	rage suspectée		<i>sérum hyperimmun + vaccin immédiat</i>

# Encéphalites liées aux Arbovirus

## □ Arthropod-borne virus

- infections transmises à l'homme par piquêre d'arthropodes hématophages infectés (moustique, tique, phlébotome)
- multiplication dans un réservoir : vertébré (mammifère ou oiseau)
- passage alterné réservoir-vecteur, l' homme est une impasse
- Famille des Togaviridae
- Famille des Flaviviridae
- Famille des Bunyaviridae

# Les Togaviridae

- Virus à ARN + enveloppés
- Les alphavirus
  - **Virus de l'encéphalite équine de l'est (USA)**
    - Le plus redoutable des arbovirus responsables d'encéphalites
    - Cycle oiseaux-moustiques (homme et cheval impasse)
    - Sd fébrile et 4% des cas encéphalite
  - **Virus de l'encéphalite équine de l'ouest (USA)**
    - Moins pathogène
    - Asymptomatique ou méningite
    - Cycle chevaux moustique
  - **Virus de l'encéphalite équine du Vénézuela**
    - Amérique centrale, sud des USA
    - Encéphalite rare

# Les Flaviviridae

- Les flavivirus
  - virus à ARN + enveloppés
  - **Encéphalite japonaise**
    - zoonose endémo-épidémique en Asie du sud est (moustique culex)
    - Létalité élevée (25-50%) séquelles sévères
    - Vaccin inactivé
  - **West Nile**
    - Zoonose endémique en Afrique, Moyen Orient, Asie du sud est pourtour méditerranéen
    - 15% cas symptomatique
    - Cycle chevaux moustique
  - **Encéphalites européenne à tiques**
    - Europe
    - 10-30% des cas : fièvre élevée

# Bunyaviridae

- Virus à ARN – ou ambisens
  - Infections pique moustique, tique, phlébotome
  - Virus ubiquitaire : 5 continents régions tropicales
  - Infections
    - benignes
    - graves : encéphalites, fièvres hémorragiques
- virus toscana

# Arboviroses : Diagnostic

- **Syndromes cliniques parfois aspécifiques**
- **Interrogatoire**
  - notion d'exposition
  - géographie
  - vecteur, virus
  - durée d'incubation
- **Diagnostic**
  - Sérologie : IgG, IgM
  - Isolement : sang, LCR, laboratoire spécialisé
  - Biologie moléculaire : RT-PCR (amorces spécifiques)
- **Prévention**
  - Vaccination : encéphalite japonaise, encéphalite à tiques
  - action sur la transmission du vecteur

# Encéphalites des immunodéprimés

- **Immunodépression humorale**
  - encéphalites chroniques à entérovirus
- **Immunodépression cellulaire**
  - encéphalites à VZV
  - encéphalites à CMV
  - encéphalites à Adénovirus
  - encéphalites à polyomavirus

Virus JC Leucoencéphalite Multifocale  
Progressive (LEMP)

# Encéphalites subaigues et chroniques

## ❑ PESS

- 1 cas/1 million de rougeole
- Délai moyen de survenue 7 an après l'infection
- Evolution sur plusieurs mois, années
- Perte des acquisitions, dégradation intellectuelle, myoclonies, décès inéluctable
- Physiopathologie
  - persistance d'un virus défectif
- Diagnostic sérologique
  - titre des Acs anti rougeole très élevé dans le sérum
  - taux d'Acs élevé dans le LCR
- Absence de traitement : vaccination préventive



# Poliomyélite

- Picornaviridae : 3 sérotypes (1, 2 et 3)
- Petits virus à ARN sb de polarité positive : génome sert de messenger
- Une capside à symétrie icosaédrique
- Non enveloppé
- La multiplication virale se déroule dans le cytoplasme des cellules infectées.

# Poliomyélite

## ❑ Poliovirus (PV)

- Les infections à poliovirus sont le plus souvent limitées
  - poliomyélite abortive

fièvre avec symptomatologie intestinale, plus rarement méningite.
- La forme paralytique flasque est l'expression la plus grave de l'infection (dans 1% des infections). Après une incubation de 4 à 10 jours des paralysies flasques apparaissent précédées de prodromes à type de troubles sensitifs, douleurs. L'importance des paralysies est variable.
  - L'évolution est partiellement régressive.
  - Les séquelles fonctionnelles importantes : amyotrophie, atrophie d'un membre

Le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë est une urgence, tant pour le patient que pour l'entourage



# Poliomyélite : Diagnostic

## ❑ Les prélèvements

- Selles, gorge, LCR, sang

## ❑ L'isolement des entérovirus sur cultures cellulaires

- Technique de référence par sa sensibilité.
- Nécessité d'ensemencer plusieurs lignées cellulaire (RD, KB, HEp2 et L20B poliovirus) certains virus ne cultivent pas (Cox A notamment). Le diagnostic est orienté par l'ECP.
- L'identification du sérotype viral est réalisée par séroneutralisation à l'aide d'antisérums.
- Le séquençage de la VP1

L'isolement d'un poliovirus doit entraîner une déclaration aux autorités sanitaires, la confirmation du diagnostic et la caractérisation de la souche par un Centre de Référence.

# Poliomyélite : Diagnostic

## ❑ La détection du génome des entérovirus par RT-PCR

- Amorces hybridant des régions conservées de l'extrémité 5' non codante (LCR +++)
- Amplification de la région VP1-2A des EVNP et séquençage
- DIT des PV :
  - RT-PCR-RFLP
  - amorces spécifiques de type
  - Hybridation
  - AcMs; ELISA

titrage des anticorps : par la réaction de séroneutralisation

# Poliomyélite : Prévention

Aucun traitement antiviral efficace.

Prévention : **la vaccination antipoliomyélitique** : vaccins trivalents

## **OPV (Sabin 1961)**

- Voie orale facile
- Coût bas
- Immunité locale +++
- Vaccination des contacts
- Interférence des sérotypes
- Risque de PPAV  $1/2,5.10^6$

## **IPV (Salk 1955)**

- Voie parentérale
- Coût élevé
- Immunité locale  $\pm$
- Immunodéprimés: utilisé
- Nécessités de rappels